

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129871- -00008-0000

Fecha: 2012-11-09 16:32:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 31

SEÑOR DIRECTOR,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

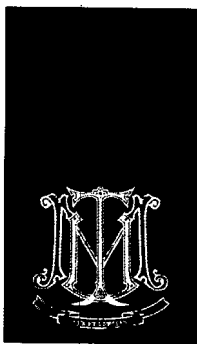
Referencia : Expediente N° 08-129871
Asunto : Respuesta al Oficio 11498 del 28 de Junio de 2012 a la solicitud de Patente de Invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CICLOBENZAPRINA Y ACECLOFENAC EN ASOCIACIÓN".
Solicitante : INCREMENTHA P, D & PESQUISA DESENVOLVIMIENTO E INOVACAO DE FARMACOS E MEDICAMENTOS LTDA.

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C., República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de **INCREMENTHA P, D & PESQUISA DESENVOLVIMIENTO E INOVACAO DE FARMACOS E MEDICAMENTOS LTDA**, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mis representados, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, bajo las siguientes.

1. ACLARACIONES

- 1.1. El señor examinador afirma que las reivindicaciones 13 a 17 no son patentables por que se refiere a un uso y dicho objeto no es patentable con base en la norma, la Decisión 486 de la CAN. En respuesta a dicho requerimiento, nos permitimos presentar a ese Despacho un nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual se ha omitido la referencia al USO.
- 1.2. En materia de claridad, el señor examinador, se refiere a que el capítulo reivindicatorio comprende términos tales como "sales" y "solvatos" que no están debidamente soportados y refenciados dentro de la solicitud. Para tal efecto, dentro del capítulo reivindicatorio nuevo presentado, los términos "sales" y "solvatos" fueron excluidos. De igual forma, con el fin de aclarar la composición objeto de protección dentro del capítulo reivindicatorio, la frase "excipientes aceptables para uso farmacéutico" se sustituyó por "excipientes farmacéuticamente aceptables".
- 1.3. Para definir mejor la invención, la reivindicación 1 se limita ahora a composiciones en forma de comprimidos o cápsulas duras mediante la adición de la expresión: "*es una tableta o una capsula dura que (...)*", y la característica de los fármacos (ciclobenzaprina y aceclofenac) no entran en contacto unos con otros, se aclara a través de la adición de la frase "*en el que la ciclobenzaprina no está en contacto con el aceclofenac.*" Esta restricción está soportada por las reivindicaciones originales 2, 8 y 9, que se incorporan ahora en la nueva reivindicación 1. Así las cosas, la nueva Reivindicación 1 comprende:

1. Composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE es una tableta o una cápsula dura que comprende una asociación de (i)



ciclobenzaprina, (ii) aceclofenac, y opcionalmente, (iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que la ciclobenzaprina no está en contacto con el aceclofenac.

- 1.4. De igual forma, en el nuevo capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 2-5, 7-9 y 13-17 fueron excluidas.
- 1.5. Por su parte, en la reivindicación 6, la expresión *"forma farmacéutica para uso oral"* fue reemplazado por *"forma farmacéutica oral"* para definir mejor la invención.
- 1.6. Igualmente, las reivindicaciones 10 a 12 se cambiaron conforme la adaptación simple hecha en la reivindicación 1.
- 1.7. Las modificaciones propuestas en las reivindicaciones se establecen conforme lo solicita el señor examinador en su escrito, de manera que estos cambios y la nueva redacción de las reivindicaciones no implican una adición a la invención inicialmente propuesta, sino que hace referencia a las indicaciones del señor examinador con el fin de precisar y aclarar la invención.



2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

- 2.1. Respecto al examen de patentabilidad, el señor examinador hace referencia a los siguientes documentos del estado de la técnica:

D1 - US 6,599,529;

D2 - EP 0 009 808;

D3 - KOBERLE G, et al., Multicenter open study of the use of aceclofenac 100mg, twice a day, in the treatment of muscular-skeletal traumas. Vol. 55, No 1-2, 1998, pgs 63-69;

D4 - EL-GHOBAREY A. F, et al., Study of the efficacy and tolerability of Bristaflam (aceclofenac) in the treatment of inflammatory and/or painful processes of musculoskeletal and joint diseases. Journal of Clinical Research, 1999, Vol. 2, No 155-163, pgs 155-163; e

D5 - LEGRAND G. Expert Opin. Pharmacother, 5(6), pgs 1347 - 1357 (2004).

- 2.2. Tal como lo especifica el señor examinador en su escrito, con referencia al documento D1, se informa que la presente invención no es novedosa.
- 2.3. Sobre este respecto, D1 describe una composición farmacéutica con el perfil de liberación controlada que contiene un antiinflamatorio no esteroide activo y el aceclofenac se describe entre muchos otros activos. Después de un análisis completo de D1, el solicitante ha encontrado que este documento no prevé ni describe la presente invención que incluye una tecnología farmacéutica específica, a saber, una plataforma para la liberación controlada, en la que los diferentes elementos pueden ser transportados de manera que los ejemplos describen sólo el naproxeno y sólo lornoxicam. Aunque se menciona en D1 la ciclobenzaprina como un posible activo que se desea transmitir en la composición, este documento NO describe en ningún momento a la asociación específica de ciclobenzaprina y aceclofenac, ni la combinación de clases terapéuticas, por lo que no podría anticipar la invención. Por lo tanto, con base en estos argumentos y los cambios del nuevo capítulo reivindicatorio, el solicitante considera que ha demostrado que D1 no anticipa ni divulga la invención y por lo tanto es diferente del estado del arte identificado.
- 2.4. Adicionalmente, en el oficio presentado por ese despacho, el examinador sostiene que, teniendo en cuenta las anterioridades identificadas, la invención descrita en las reivindicaciones 1 a 12 no cumplen con el requisito de la actividad inventiva con base en artículo 18 de la Decisión 486 de la CAN.
- 2.5. Con base en la información que se describe en estos documentos, el señor examinador llegó a la conclusión de que una composición que contiene ciclobenzaprina en asociación con AINE sería obvio para un experto en la técnica. Por lo tanto, la simple sustitución de los AINE mencionados en D2 por el aceclofenac es producto de su conocimiento, ya que el aceclofenac es más eficaz (como se describe en D3 a D5) que otros AINE utilizados.
- 2.6. Por su parte, D1 describe una composición farmacéutica con el perfil de liberación controlada que contiene un activo tal como un esteroide anti-inflamatorio. En los ejemplos de las composiciones descritas se define que utilizan como activo



naproxeno y sólo lornoxicam. Adicionalmente, la composición farmacéutica descrita en D1 pretende tecnología específica que incluye una composición farmacéutica con perfiles de liberación de activo, que se describe como el activo de interés (lornoxicam o naproxeno) y define que pueden presentar liberación inmediata y de liberación prolongada en una sola unidad dosificación. D1 no describe ni sugiere cualquier punto de la combinación específica de ciclobenzaprina y aceclofenco en una sola unidad de dosificación. Por lo tanto, las enseñanzas de D1 se centran principalmente a una plataforma de tecnología que tiene como objetivo proporcionar un perfil de liberación y no se menciona en ningún momento, la necesidad de aislamiento de los activos, ni la existencia de una interacción química entre ellos, y mucho menos demuestra la mejora de la eficiencia de la utilización combinada de ciclobenzaprina y el aceclofenac contra el uso aislado. Por lo tanto, las cuestiones descritas en D1 no hacen evidente el inducir a una persona medianamente versada en la materia a llegar a la asociación de ciclobenzaprina y un NSAID, específicamente aceclofenac.

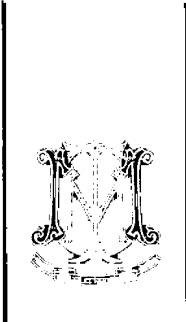
- 2.7. Ahora bien, D2 describe una composición con actividad relajante muscular esquelético que contiene la combinación de ciclobenzaprina y diflunisal. Además, se informó que la combinación de ciclobenzaprina y diflunisal tiene acciones farmacológicas complementarias. Después de un análisis a fondo de la anterioridad D2, se observa que no demuestran la eficacia mejorada de la combinación. El solicitante señala que la información sobre las medidas complementarias y una mayor eficacia son meras especulaciones sin estudios confirmatorios, que sólo describen ejemplos de composiciones. Por lo tanto este documento no hace evidente la combinación de un AINE con un relajante muscular de manera que la combinación tendría una mejor eficacia en el tratamiento de dolor muscular en comparación con el uso aislado de los activos, por ejemplo, el simple uso de un AINE. Otro aspecto mencionado es que en D2, los autores describen composiciones farmacéuticas en unidad de dosificación única, objeto diferente al de la presente invención. Tras el análisis de D2, se ha encontrado que tal documento describe que los ingredientes activos se mezclan (página 6 línea 19-27 - extracto se transcribe a continuación) con excipientes y no menciona la necesidad que los activos no puedan estar en contacto físico debido a la existencia de una interacción química entre ciclobenzaprina y antiinflamatorio utilizado o cualquier anti-inflamatoria, y que esta interacción da como resultado la alteración de la estabilidad de los activos.

- D2 página 6, líneas 19 a 27: *"Formulations for oral use may also be presented as hard gelatine capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, lactose, pregelatinized starch, calcium carbonate, calcium phosphate starch, or kaolin, or as soft gelatine capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example arachis oil, peanut oil, liquid paraffin or olive oil".*

- 2.8. Por lo tanto, este documento D2 no informa de la necesidad de aislamiento de los activos ni la existencia de interacción química entre la ciclobenzaprina y un antiinflamatorio utilizado o cualquier anti-inflamatorio, de manera que esta interacción se traduce en la alteración de la estabilidad de los activos, demostrando que NO es obvio para un experto en la técnica la necesidad de aislamiento de la sustancia activa (ciclobenzaprina y aceclofenac) con el fin de evitar la interacción entre los mismos como se define en la presente solicitud.



- 2.9. En el oficio presentado, el señor examinador agrega que: (a) de acuerdo con los argumentos presentados por la Oficina OEP a la información contenida en D3 y D4, enseñan que el aceclofenac se utiliza para tratar traumas y enfermedades que implican dolor musculoesquelético; (b) la opinión de los informes de la Oficina USPTO, donde el examinador con referencia a D5 da a conocer que el aceclofenac es un AINE adecuado para la administración oral como una potente actividad inhibidora de COX-2 y que muestra menos efectos secundarios que otros AINE; y, (c) es una experiencia técnica el uso de los comprimidos de múltiples capas para separar el activo en una composición farmacéutica, y que la separación de los activos se requiere generalmente debido a la interacción química entre el activo.
- 2.10. Basándose en estos argumentos, el examinador en su informe concluye que de acuerdo con las enseñanzas descritas en D3 a D5, el experto en la técnica sería motivado a utilizar el aceclofenac, como anti-inflamatorio, o anti-inflamatorios y sustituir aquel descrito en D2 por el aceclofenac y puede llegar a identificar la interacción química para desarrollar un comprimido multicapa como una práctica común para resolver el problema técnico identificado.
- 2.11. Sobre esta conclusión, diferimos respetuosamente del señor examinador, puesto que D3, D4 y D5 sólo describen los estudios que evalúan la eficacia del aceclofenac en enfermedades sin hacer cualquier comparación de la eficacia con otros AINE, a fin de demostrar la eficacia superior de aceclofenac en comparación con otros AINEs. Por lo tanto, la información descrita en la D3 a D5 no sería suficiente para inducir un técnico experto para hacer el reemplazo sugerido por el examinador. Además, vale la pena mencionar que la falta de datos que demuestren una eficacia significativamente mejorada de la terapia de combinación en comparación con el anti-inflamatorio aislado y el aumento de los efectos adversos observados para la terapia de combinación descrita en D3 y D4, un experto en la técnica, teniendo conocimiento de la información disponible en los documentos D1 a D5, no se animaría a usar la terapia de combinación y no sustituirá el AINE, citado en D1, por aceclofenac. Muy por el contrario, sobre la base de estos resultados, un experto en la técnica podría estar motivado para usar AINE en aislamiento.
- 2.12. En cuanto a los problemas técnicos identificados, la solicitante alega que un técnico especializado para verificar que la composición no tiene estabilidad, no es suficiente para que un técnico podría relacionar este hecho con la interacción química entre el activo ciclobenzaprina y aceclofenac. La falta de estabilidad del producto podría ser debido a una interacción entre (a) con un activo de los excipientes presentes en la composición, (b) los excipientes presentes en la composición, (c) la composición activa, (d) un componente de la composición con la humedad en el medio, (e) un componente de la composición en presencia de luz, (f) uno de los componentes de la composición en presencia de oxígeno, y otros, que llevó a los inventores para llevar a cabo estudios para identificar el problema de interacción que resultó en la falta de estabilidad de la composición.
- 2.13. Por lo tanto, con base en la información descrita en D2, ciclobenzaprina en el que se mezcla con el AINE, y las otras opciones de las interacciones descritas anteriormente, el Solicitante está respetuosamente en desacuerdo con que sería obvio para un experto en la técnica que la falta de estabilidad de la composición se asocia sólo la interacción entre el relajante muscular (ciclobenzaprina) y AINEs (aceclofenac).

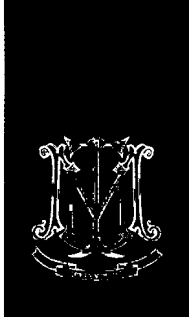


- 2.14. Así, basándose en los argumentos mencionados anteriormente, el solicitante espera se han demostrado que NO es obvio para un técnico, la sustitución de un AINE por el aceclofenac ni la necesidad de aislar los ingredientes activos descritos en la presente memoria, y mucho menos la mejoría clínica observada con la combinación de interés.
- 2.15. Por lo tanto, la solicitante sostiene que la invención satisface los requisitos de novedad y actividad inventiva, ya que el experto en el arte, en la posesión de los documentos citados, no se animaría a reemplazar un AINE por aceclofenac y tampoco podía predecir una mejoría clínica ni la aparición de interacción química entre la ciclobenzaprina y el aceclofenac, por lo que era necesario para el aislamiento el evitar la interacción activa entre ellos en la formulación.
- 2.16. De acuerdo con la literatura presentada, no es obvio, ni se describen las interacciones químicas entre los activos, ni la necesidad de desarrollar una unidad de forma farmacéutica oral, en la que los activos deben ser aislados. Como se puede ver en los ejemplos de formulaciones, que se describen en D2, los activos están en contacto en un único comprimido sin la necesidad de aislamiento. Además, durante el desarrollo de la composición que contiene la combinación de los activos (ciclobenzaprina y aceclofenac), los inventores observaron que las pruebas de estabilidad del producto, las composiciones en las que los activos estaban en contacto presentada: (a) el cambio de color comprimido, (b) una disminución en el contenido de activo y (c) aumentar visto en la formación de productos de degradación de la sustancia activa (ejemplo 8), estos hechos demuestran una interacción química que altera significativamente la estabilidad de los compuestos en la formulación. Basado en este escenario y con el fin de verificar y/o confirmar la interacción química entre los activos propuestos, los inventores han desarrollado formulaciones en las que no había ningún contacto directo entre los mismos, tales como la encapsulación de: (a) dos tabletas; (b) gránulos revestidos para activo aislado, o (c) un comprimido recubierto y gránulos revestidos, donde cada forma (tableta o gránulo) con un sólo activo, y en este caso no hay cambio de color, caída de contenido de los activos, ni incrementa la degradación del producto.
- 2.17. Como sustento de la presente invención, uno de los factores relevantes de la asociación de interés (ciclobenzaprina y aceclofenac) está relacionada con la obtención de un medicamento que tiene una eficacia superior en comparación con el activo aislado, y que presente un perfil de seguridad adecuado. Este efecto no se ha descrito ni se menciona en la técnica anterior identificada. Para el estudio clínico llevado a cabo por los inventores de la presente invención se determinaron cuatro grupos, cada grupo recibió un kit de tratamiento para administración dos veces al día:
- KIT: Asociación de 2,5 mg de ciclobenzaprina + 100 mg de aceclofenac.
 - KIT B: 5,0 mg de ciclobenzaprina + 100 mg de aceclofenac.
 - KIT C: 100 mg + placebo aceclofenac
 - KIT D: dos comprimidos de 5,0 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina (total: 10 mg del activo).
- 2.18. Los resultados obtenidos en el estudio clínico demostraron que la combinación de ciclobenzaprina con antiinflamatorio aceclofenac mostró un efecto superior en el alivio de dolor de espalda baja en comparación con los pacientes tratados con



fármacos solos. Los datos obtenidos en el estudio clínico para la población ITT (pacientes que tuvieron una evaluación posterior a la línea de base) se encontró que la cantidad promedio de dolor (medido por EVA) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los kits (B - C asociación x - aceclofenac) y entre Kits (B - D - ciclobenzaprina asociación x) con valores de p igual a 0,0238 y 0,0225, respectivamente. Por lo tanto, en comparación con el dolor (VAS) en la visita 3 relativo a visitar 1, se sigue que B KIT (asociación de aceclofenac 100 mg con 5,0 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina) es superior a la acción aceclofenac sólo y acción clorhidrato de ciclobenzaprina sola a una dosis de 10 mg. Los datos obtenidos para la población PP (pacientes que completaron el estudio), se encontró que la cantidad media de dolor (medido por EVA) también mostraron diferencias estadísticamente significativas entre Kits (B x C) y entre Kits (B x D), con valores de p igual a 0,0169 y 0,0140, respectivamente. De esta manera, en comparación con el dolor (por VAS) en la visita 3 relativo a visitar 1, se sigue que B Kit (asociación de aceclofenac 100 mg con 5,0 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina) es superior a la acción aceclofenac sólo y acción clorhidrato de ciclobenzaprina sola a una dosis de 10 mg. En cuanto al uso de medicación de rescate, demostrado por la visita 3, en comparación a la visita 2, con $p = 0,0175$, los cuatro grupos fueron diferentes en términos porcentuales, centrándose en juego del Grupo D, donde el 40% de los pacientes utilizaron medicación de rescate y tiene un porcentaje significativamente más alto que en el grupo B, en el que sólo el 12% de los pacientes hizo uso de medicación de rescate. Además, es interesante observar que sólo 34% de los pacientes tratados con la combinación (Kit A o B) que se utiliza la medicación de rescate en comparación con el 70% de los pacientes tratados con activo aislado (Kit C o D).

- 2.19. Así, con base en estos resultados, los inventores encontraron que hay una combinación eficacia superior e inesperado de ciclobenzaprina y el aceclofenac en comparación con la eficacia de los aislados activos, y que esta eficacia superior de la combinación de ciclobenzaprina y el aceclofenac no se describe o se ha identificado en la técnica anterior.
- 2.20. En conclusión, con los cambios realizados en las reclamaciones, incluyendo la exclusión de aquellas referidas al "USO" en las cláusulas 13 a 17, el solicitante ha resuelto el problema de la falta de claridad de las reivindicaciones, con base en la Decisión 486 de la CAN. Además, con base en los argumentos presentados en este documento y en la actual versión modificada, el solicitante considera que se ha demostrado que los documentos identificados por el examinador no prevén la invención y por lo tanto no son relevantes, presentando la presente NOVEDAD y ACTIVIDAD INVENTIVA.
- 2.21. En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea concedida conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.



8

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 3.2. Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.3. En las demás normas concordantes.

4. ANEXOS.

- 4.1. NUEVAS REIVINDICACIONES.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 P.4 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén

4290210259390/aml
Colo 5614 0301 40310

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **CARACTERIZADA PORQUE** es una tableta o una cápsula dura que comprende una asociación de (i) ciclobenzaprina, (ii) aceclofenac, y opcionalmente, (iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que la ciclobenzaprina no está en contacto con el aceclofenac.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** es una sola forma farmacéutica oral.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** la tableta es una tableta multicapa, donde la capa que comprende la ciclobenzaprina está separada físicamente de la capa que comprende aceclofenac por una capa intermedia aislante.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** la cápsula comprende gránulos o tabletas de ciclobenzaprina, y gránulos o tabletas de aceclofenac.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **CARACTERIZADA PORQUE** los gránulos o las tabletas de ciclobenzaprina o aceclofenac están recubiertos.

1. Valor medio del dolor según EVA

Tabla 18 – Puntuación del EVA para la evaluación de la intensidad del dolor en la visita 3 (día 8±1) y en la visita 1 (día 1) de los pacientes de la población ITT según el grupo de tratamiento

Puntuación del EVA		Grupo – Kit			
		A (n = 48)	B (n = 47)	C (n = 52)	D (n = 45)
Visita 3	media (dp)	10,8 (19,6)	8,3 (12,4)	16,7 (19,0)	17,0 (24,5)
	mediana	1,5	3,0	6,5	4,0
	mín / máx	0 / 80	0 / 49	0 / 63	0 / 95
Δ (Visita 3 – Visita 1)	media (dp)	-68,5 (20,5)	-70,0 (16,1)	-63,9 (20,8)	-63,3 (22,9)
	mediana	-70,5	-73,0	-66,0	-68,0
	mín / máx	-99 / 5	-100 / -26	-98 / -5	-96 / 6
Efecto del Grupo: Contrastes (ANCOVA)		Kit A x Kit B	p = 0,2913	Kit B x Kit C	p = 0,0238
		Kit A x Kit C	p = 0,0753	Kit B x Kit D	p = 0,0225
		Kit A x Kit D	p = 0,0693		

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las variaciones de las puntuaciones observadas en el grupo Kit B y en los grupos Kit C (p = 0,0238) y Kit D (p = 0,0225) en la población ITT, donde las diferencias estimadas entre las variaciones fueron de -7,62 (ep = 3,82) y -7,99 (ep = 3,96) respectivamente al comparar los grupos Kit C y Kit D.

Tabla 19 – Puntuación del EVA para la evaluación de la intensidad del dolor en la visita 3 (día 8±1) en relación a la visita 1 (día 1) de los pacientes de la población PP según el grupo de tratamiento

Puntuación de EVA		Grupo – Kit			
		A (n = 46)	B (n = 41)	C (n = 49)	D (n = 41)
Visita 3	media (dp)	11,1 (19,9)	7,9 (12,2)	17,6 (19,2)	18,3 (25,3)
	mediana	1,5	3,0	7,0	4,0
	mín / máx	0 / 80	0 / 49	0 / 63	0 / 95
Δ (Visita 3 – Visita 1)	media (dp)	-68,5 (20,9)	-70,2 (16,9)	-63,1 (20,9)	-62,5 (23,6)
	mediana	-70,5	-73,0	-66,0	-68,0
	mín / máx	-99 / 5	-100 / -26	-98 / -5	-96 / 6
Efecto del Grupo: Contrastes (ANCOVA)		Kit A x Kit B	p = 0,2596	Kit B x Kit C	p = 0,0169
		Kit A x Kit C	p = 0,0631	Kit B x Kit D	p = 0,0140
		Kit A x Kit D	p = 0,0516		

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las variaciones de las puntuaciones observadas en el grupo Kit B y en los grupos Kit C (p = 0,0169) y Kit D (p = 0,0140) en la población PP, donde las diferencias estimadas entre las variaciones fueron de -8,84 (ep = 4,13) y -9,55 (ep = 4,31) respectivamente al comparar los grupos Kit C y Kit D.

2. Uso del medicamento de rescate

Tabla 26 – Necesidad de Uso de Medicamento de Rescate en las visitas 2 (día 4±1) y 3 (día 8±1) de los pacientes de la población ITT según el grupo de tratamiento

Uso de Medicamento de Rescate – n (%) [IC95%]	Grupo – Kit		C	D
	A	B		
	A (n = 49)	B (n = 49)	C (n = 53)	D (n = 51)
Visita 2	17 (34,7) [22,9%; 48,7%]	17 (34,7) [22,9%; 48,7%]	22 (41,5) [29,3%; 54,9%]	27 (52,9) [39,5%; 65,9%]
Prueba de chi-cuadrado	p = 0,2019			
	(n = 48)	(n = 47)	(n = 52)	(n = 45)
Visita 3	10 (20,8) [11,7%; 34,3%]	6 (12,8) [6,0%; 25,2%]	16 (30,8) [19,9%; 44,3%]	18 (40,0) [27,0%; 54,5%]
Prueba de chi-cuadrado	p = 0,0175			

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a los porcentajes de pacientes con necesidad de uso de medicamento de rescate entre las visitas 2 y 3 ($p = 0,0175$), donde el grupo Kit D (40,0%) presentó un porcentaje significativamente mayor que el grupo Kit B (12,8%).

3. Signos vitales

Tabla 35 – Signos vitales en las visitas 2 (día 4±1) y 3 (día 8±1) en relación a la visita 1 (día 1)

Signos vitales		Grupo – Kit			
		A	B	C	D
Visita 2		(n = 49)	(n = 49)	(n = 53)	(n = 51)
Frecuencia cardíaca (bpm)	media (dp)	74,5 (7,2)	72,9 (8,8)	72,9 (7,5)	75,7 (9,0)
	mediana	76,0	72,0	73,0	78,0
	mín / máx	62 / 88	52 / 96	60 / 96	58 / 96
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,0905			
Temperatura (°C)	media (dp)	36,5 (0,5)	36,3 (0,5)	36,4 (0,4)	36,4 (0,3)
	mediana	36,6	36,4	36,5	36,5
	mín / máx	35,1 / 37,2	35,0 / 37,6	35,4 / 37,3	35,8 / 37,1
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,8003			
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	media (dp)	116,0 (11,3)	115,4 (12,9)	117,4 (10,6)	114,2 (13,5)
	mediana	120,0	110,0	120,0	110,0
	mín / máx	90 / 140	90 / 160	90 / 140	80 / 150
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,9329			
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	media (dp)	77,7 (8,7)	75,7 (8,4)	76,6 (8,6)	76,1 (8,5)
	mediana	80,0	80,0	80,0	80,0
	mín / máx	60 / 110	50 / 100	60 / 110	60 / 100
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,9089			
Visita 3		(n = 48)	(n = 47)	(n = 52)	(n = 45)
Frecuencia cardíaca (bpm)	media (dp)	75,4 (7,9)	71,4 (7,1)	73,5 (8,7)	76,4 (8,7)
	mediana	76,0	72,0	73,0	76,0
	mín / máx	60 / 90	54 / 84	60 / 92	60 / 100
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,0110			
Temperatura (°C)	media (dp)	36,4 (0,5)	36,3 (0,4)	36,4 (0,3)	36,4 (0,4)
	mediana	36,5	36,4	36,5	36,5
	mín / máx	35,1 / 37,5	35,3 / 37,2	35,6 / 36,9	35,0 / 37,1
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,8990			
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	media (dp)	116,3 (9,5)	114,7 (13,2)	117,2 (11,8)	113,3 (11,5)
	mediana	117,5	110,0	120,0	112,0
	mín / máx	94 / 150	90 / 140	90 / 150	90 / 130

14

Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,7541			
Presión	media (dp)	78,2 (9,4)	77,5 (8,3)	76,8 (8,2)	75,0 (7,6)
Arterial	mediana	80,0	80,0	80,0	80,0
Diastólica	mín / máx	63 / 110	60 / 100	60 / 110	60 / 90
(mmHg)					
Efecto del Grupo (ANCOVA)		p = 0,5523			

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de frecuencia cardiaca en la visita 3 corregida conforme a las medias de la visita 1 ($p = 0,0110$). Se verificó la diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los grupos Kit B y Kit D ($p = 0,0068$), donde la diferencia estimada entre las medias de los grupos fue de $-5,26$ ($ep = 1,59$).

15

**Estudio clínico multicéntrico, Fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego, comparativo
para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de clorhidrato de
ciclobenzaprina y aceclofenaco en el tratamiento de la lumbalgia aguda
comparado con Proflam® y Miosan® solamente**

CÓDIGO DEL PROTOCOLO: INC023-01

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Tratamiento farmacológico de la lumbalgia

En la práctica médica, las lumbalgias se definen como todas las condiciones de dolor, con o sin rigidez, localizadas en la región dorsal inferior, en un área situada entre el último arco costal y el pliegue gluteal.¹

El medicamento escogido para el tratamiento del dolor lumbar agudo es: un medicamento para el dolor solo; un relajante muscular solo; o una combinación de ambos.² Una combinación de antiinflamatorio no esterooidal (AINE) con relajante muscular ha demostrado ser más eficaz que los medicamentos solos³ y es recetada con mucha frecuencia en la práctica clínica. Aproximadamente el 69% de los pacientes que reciben prescripción de relajante muscular para el tratamiento del dolor lumbar y espasmos músculo-esqueléticos, lo usan en combinación con un AINE.² Dicha asociación tiene como fundamento actuar simultáneamente en tres puntos del proceso inflamatorio y doloroso que se caracteriza por "contracción-inflamación-dolor-contracción".

1.2 Informaciones farmacéuticas sobre los medicamentos de la combinación

1.2.1 Aceclofenaco

El aceclofenaco es un derivado no esterooidal del ácido fenilacético relacionado estructuralmente con el diclofenaco. Su perfil farmacológico se caracteriza por una notable actividad antiinflamatoria y una potente propiedad antipirética y analgésica con

16

una baja toxicidad gástrica al compararlo con otros AINE comúnmente utilizados en la práctica clínica.⁴

Se ha propuesto que el aceclofenaco actúa a través de diversos mecanismos de acción, cuyo efecto analgésico y antiinflamatorio tiene lugar de la siguiente forma: (i) bloqueo directo de la secreción de prostaglandina de la clase E_2 (PGE_2) en el lugar de la inflamación por la inhibición de la interleucina beta ($IL\beta$) y del factor de necrosis tumoral (TNF) en las células inflamatorias (mecanismo intracelular);^{5,6,7,8} (ii) estimulación de la síntesis de la matriz extracelular en los cartílagos de las articulaciones humanas;⁵ (iii) inhibición de la acumulación y adherencia de neutrófilos en el lugar de la inflamación en la fase inicial y el consiguiente bloqueo de la acción proinflamatoria de los neutrófilos;^{5,7,8} y (iv) inhibición de la ciclooxigenasa (COX), más específicamente de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en comparación con el diclofenaco.^{6,9}

El aceclofenaco es absorbido con rapidez y por completo después de su administración oral, alcanzando su concentración plasmática máxima (C_{max}) en 1,25 a 3 horas. El volumen de distribución (VD) es de aproximadamente 25 L y el fármaco circula fuertemente asociado con las proteínas plasmáticas (>99%). La C_{max} del aceclofenaco y los tiempos para alcanzar un C_{max} (T_{max}) son similares para la dosis única oral (100 mg) y las dosis múltiples (10 mg dos veces al día (BID) por siete días), variando de 8,94 a 9,86 mg/L e 1,08 h a 1,37 h, respectivamente. Después de dosis múltiples, el área bajo la curva (AUC) aumentó 8,1% en relación a los valores de la dosis única en individuos jóvenes y disminuyó 8% en personas de la tercera edad.⁵

El aceclofenaco se metaboliza a su metabolito principal, el 4-hidroxiaceclofenaco, y a otros metabolitos, incluyendo el 5-hidroxiaceclofenaco, el diclofenaco, el 4-hidroxiclofenaco y el 5-hidroxiclofenaco.¹⁰ Se elimina principalmente por la vía renal, donde 70 a 80% de una dosis administrada se encuentra en la orina (en forma de glucorónido de aceclofenaco y sus metabolitos) y 20% se excreta en las deposiciones.

La vida media de eliminación plasmática ($T_{1/2\beta}$) del aceclofenaco es de aproximadamente 4 horas.²

El aceclofenaco está indicado tanto para el alivio del dolor e inflamación como para el tratamiento de cuadros asociados con la artritis reumatoidea, la osteoartritis o la espondilitis anquilosante. La dosis recomendada es de 100 mg, dos veces al día.¹¹ Estudios clínicos doble ciegos y aleatorizados, junto con estudios comparativos de metanálisis, han demostrado que el aceclofenaco es más efectivo y mejor tolerado, causando menos daños gastrointestinales que otros AINES.^{5,12,13,14, 15}

1.2.2 Ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina es un potente relajante músculo-esquelético, pero presenta efectos colaterales importantes dependiendo de la dosis, especialmente somnolencia y sequedad de la boca.¹⁶ Es una amina tricíclica análoga a la amitriptilina, difiriendo solamente en un enlace doble único en el anillo central. Originalmente fue investigada como un antidepresivo, pero su actividad antidepresiva era limitada, incluso a dosis altas. Sus aparentes propiedades miorelajantes fueron objeto de mayor investigación en la década del 70. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente aclarado, estimándose que probablemente su acción es supraespinal en el tronco cerebral. Reduce la actividad tónica descendente por la acción en las vías alfa y gamma-motoras, actuando posiblemente como un agonista del receptor alfa-adrenérgico en las vías descendentes noradrenérgicas.¹⁷ Un estudio más reciente demostró que la ciclobenzaprina es un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina-2 (5-HT₂) y su efecto relajante muscular puede ser atribuido a la inhibición tanto de las vías descendentes serotoninérgicas como noradrenérgicas en la espina dorsal.¹⁸

La ciclobenzaprina es absorbida por completo más lentamente y su máxima concentración plasmática tiene lugar en 3 a 8 horas después de la administración oral.¹⁹ En dosis terapéuticas, una concentración plasmática varía de 10 a 40 mg/mL. Las concentraciones plasmáticas medias aumentan con el aumento de la dosis, pero la

18

AUC presenta un aumento menos marcado. La biodisponibilidad oral de la ciclobenzaprina ha sido estimada en 33% a 55%.²⁰ Una ciclobenzaprina exhibe una farmacocinética lineal para las dosis de 2,5 a 10 mg y está sujeta a circulación entero-hepática.

La ciclobenzaprina se distribuye ampliamente entre los tejidos corporales, circula unida a las proteínas plasmáticas (93%) y sufre una extensa metabolización hepática por oxidación y conjugación, siendo excretada principalmente en forma de conjugados glucurónicos por el riñón y menos de un 1% de la dosis es excretada de manera inalterada en la orina.¹⁹ La eliminación de la ciclobenzaprina es muy lenta y la vida media efectiva es de 18 h (variación de 8-37 h) con una depuración plasmática de 0,7 L/min.²⁰

La ciclobenzaprina ha sido muy utilizada en el tratamiento de pacientes con dolor lumbar y espasmos musculares de origen local. Su eficacia ha sido demostrada en diversos estudios clínicos, a pesar de su efecto sedativo.^{21, 22, 23, 24, 25}

1.3 Fundamento del producto nuevo

El dolor lumbar agudo ha sido generalmente tratado con analgésicos, AINE o relajantes musculares. En la práctica clínica, los relajantes musculares son generalmente usados en combinación con analgésicos para el tratamiento del dolor músculo-esquelético agudo y espasmos musculares.^{2, 26}

La eficacia del uso de la combinación de ciclobenzaprina con un AINE para el alivio del dolor fue demostrada en algunos estudios.^{21,22,27,28,29,30,31,32,33} Beebe et al. (2005)³⁴, en una revisión clínica y farmacológica en relación al uso de relajantes musculares para el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos, concluyeron que la combinación de estos con un AINE es más eficiente que cada uno de los agentes por separado para el alivio del dolor. En un estudio comparativo, Basmajian et al. (1989)²¹ concluyeron que los pacientes tratados con una combinación de ciclobenzaprina y diflusinal presentaron una mejoría significativa en comparación con los que recibieron

19

placebo y no se observó ningún efecto adverso significativo relacionado con la ciclobenzaprina. En otro estudio, Borenstein et al. (1990)²² demostraron que el uso de naproxeno asociado con la ciclobenzaprina promueve una mejoría del dolor más rápida y más intensa que el uso de naproxeno solo en pacientes con dolor lumbar agudo leve a moderado. En el estudio de Cayetti et al. (2001)³³ se comparó la eficacia analgésica y miorrelajante de la combinación de ciclobenzaprina con clonixinato de lisina con la combinación de diclofenaco sódico con mesilato de pridinol en el tratamiento de la contractura muscular vertebral. Ambas combinaciones fueron igualmente eficaces, sin diferencias significativas en relación a la incidencia de efectos adversos, esto es, somnolencia y acidez, respectivamente.

A pesar de que existen datos sobre el uso concomitante de aceclofenaco con clorhidrato de ciclobenzaprina en la práctica médica,³⁴ de acuerdo con la literatura registrada no existen publicaciones que comprueben de manera controlada la eficacia y seguridad de esta combinación, en comparación con los fármacos utilizados por separado. De esta forma, el objetivo del presente estudio es realizar una evaluación adecuada con parámetros controlados de la eficacia y seguridad de una nueva combinación de fármacos, compuesta por la combinación de aceclofenaco y bajas dosis de clorhidrato de ciclobenzaprina para el tratamiento de la lumbalgia común y otras enfermedades inflamatorio-dolorosas de la musculatura esquelética. Esta combinación está destinada a la obtención de un medicamento que presente una potencia mayor que la de los fármacos utilizados por separado y con un perfil de seguridad que justifique el uso de la combinación.

Según algunos estudios clínicos,^{5,11,15, 35} y un prospecto de Proflam® (Eurofarma Laboratorios Ltda.), el aceclofenaco se prescribe en la posología usual de 100 mg dos veces al día. Un prospecto de Miosan® (Apsen Farmacéutica S.A.) recomienda que el esquema posológico del clorhidrato de ciclobenzaprina sea de 20 a 40 mg al día, en dos a cuatro administraciones diarias. Además, tanto un prospecto de Flexeril®

20

(medicamento de referencia en EE.UU) como algunos estudios,^{23,29,33} han sugerido dosis más bajas de ciclobenzaprina para el tratamiento de episodios de dolor. Un estudio comparativo de Borenstein y Korn (2003)²³ demostró que, a pesar de que dosis bajas de ciclobenzaprina 2,5 mg tres veces al día (TID) no presentan una eficacia significativamente superior a las del placebo en el tratamiento de lumbalgias, están asociadas con una incidencia menor de efectos adversos que las dosis de 5,0 mg y 10 mg TID. Por otro lado, una dosis de 5 mg TID de ciclobenzaprina demostró ser tan eficaz como una dosis de 10 mg TID en cuanto a la remisión del dolor. El presente estudio tiene como objetivo evaluar si la combinación de ciclobenzaprina con un aceclofenaco potenciaría el efecto de la ciclobenzaprina, de forma que una dosis aún menor, esto es 2,5 mg dos veces al día (BID), fuera eficaz para el alivio del dolor lumbar.

En base a los esquema posológicos de los medicamentos por separado, en informes médicos y estudios clínicos sobre el uso combinado de clorhidrato de ciclobenzaprina con AINE, la relación de efectos colaterales dependiente de la dosis, principalmente somnolencia y boca seca del clorhidrato de ciclobenzaprina y considerando una posible sinergia de los efectos de los fármacos en la combinación, un estudio de la combinación de 100 mg de aceclofenaco con 2,5 mg o 5,0 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina en dos dosis diarias, tuvo como objetivo analizar la eficacia y la seguridad de esta combinación en forma de una comparación de estas dosis presentadas.

En este contexto, la realización del presente estudio apuntaba no solo al carácter inédito de la evaluación científica de la combinación de aceclofenaco con clorhidrato de ciclobenzaprina, sino también a la obtención de informaciones que pudiesen conducir al desarrollo de un producto nuevo.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 Objetivos generales

- Evaluar la eficacia de la asociación del clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenaco en el tratamiento de la lumbalgia aguda comparado con Proflam® y Misosan® por separado.
- Evaluar la seguridad y la tolerancia de la asociación de clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenaco en el tratamiento de la lumbalgia aguda comparado con Proflam® y Misosan® por separado.
- Comparar la eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de clorhidrato de ciclobenzaprina (2,5 mg y 5,0 mg) en combinación con aceclofenaco.

2.2 Objetivo principales de la eficacia

- Reducción de la intensidad del dolor en la visita 2 (día 4±1) en relación a la visita 1 (día 1) por la Escala Visual Analógica (EVA).

2.3 Objetivos secundarios de la eficacia

- Reducción de la intensidad del dolor en la visita 3 (día 8±1) en relación a la visita 1 (día 1) conforme a EVA.
- Número de días para la remisión significativa del dolor definida como puntaje en EVA ≤ 10 mm.
- Alteración del puntaje del cuestionario de calidad de vida de Roland-Morris en las visitas 2 (día 4±1) y 3 (día 8±1) en relación a la visita 1 (día 1).
- Consumo de medicamentos de rescate.
- Evaluación del tratamiento.
- Evaluación de la mejoría.

2.4 Análisis de la seguridad

- Informe de eventos adversos.
- Alteración del puntaje del cuestionario sobre somnolencia diurna de Epworth en las visitas 2 (día 4±1) y 3 (día 8±1) en relación a la visita 1 (día 1).
- Adherencia al tratamiento.

3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.1 Diseño y plan del estudio

Estudio clínico, multicéntrico, fase IIb/III, randomizado, doble ciego y comparativo.

Se estimó un número mínimo de 51 pacientes y un máximo de 57 por grupo, totalizando de esta forma el mínimo total esperado de 204 pacientes y un máximo total esperado de 228 pacientes, randomizados en cuatro grupos. De acuerdo a los criterios establecidos, cada grupo recibió una de las siguientes combinaciones en forma aleatoria:

- Kit A - Clorhidrato de ciclobenzaprina 2,5mg y aceclofenaco 100mg ;
- Kit B - Clorhidrato de ciclobenzaprina 5,0mg y aceclofenaco 100mg;
- Kit C - Aceclofenaco 100mg y placebo;
- Kit D - Clorhidrato de ciclobenzaprina (2 comprimidos de 5mg).

Se realizaron 3 visitas: Visita 1 (día 1; clasificación, selección y randomización), Visita 2 (día 4±1; tratamiento), Visita 3 (día 8±1; término), además de un contacto telefónico en caso de eventos adverso (día 22±3). Los procedimientos programados para cada visita se resumen en el flujograma del estudio:

Día	Día 1	Día 4 (± 1 día)	Día 8 (± 1 día)	Día 22 (± 3 días)
Visitas	V1 (clasificación, selección y randomización)	V2 (tratamiento)	V3 (término)	Contacto telefónico
Escala visual analógica del dolor	✓	✓	✓	
Historial previo	✓			
Signos vitales	✓	✓	✓	
Evaluación física	✓	✓	✓	
Criterios de inclusión y exclusión	✓			
Consentimiento	✓			
Rayos X si fuera necesario	✓			
Examen de embarazo en orina (solo para mujeres)	✓			

Día	Día 1	Día 4 (± 1 día)	Día 8 (± 1 día)	Día 22 (± 3 días)
Visitas	V1 (clasificación, selección y randomización)	V2 (tratamiento)	V3 (término)	Contacto telefónico
Exámenes de laboratorio	✓		✓	
Entrega de certificado médico	✓			
Cuestionario de calidad de vida de Roland-Morris	✓	✓	✓	
Cuestionario de la calidad de somnolencia diurna de Epworth	✓	✓	✓	
Evaluación del tratamiento			✓	
Evaluación de la mejoría		✓	✓	✓
Informe de Eventos Adversos		✓	✓	✓
Entrega del medicamento en investigación	✓			
Entrega del medicamento de rescate	✓			
Recolección del medicamento en investigación			✓	
Recolección del medicamento de rescate			✓	
Entrega del diario	✓			
Recolección de datos parciales del diario		✓		
Recolección del diario			✓	

En la visita 1 (día 1), el paciente previamente seleccionado firmó el Consentimiento Libre y Explicado y fue dirigido a la toma de muestras biológicas. En caso de que el investigador lo considerara necesario, el paciente podría también ser dirigido a exámenes de rayos X a la columna lumbosacra y, dependiendo de la intensidad del dolor, podría recibir dipirone inyectable o paracetamol vía oral, mientras se esperaba por el resultado de los exámenes de laboratorio. Después de la evaluación de los valores presentados en los exámenes de laboratorio, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, el paciente fue randomizado y recibió el medicamento del estudio, el medicamento de rescate y el diario del paciente. El

investigador comparó los signos vitales y el estado físico del paciente y el cuestionario sobre su historial previo.

En el diario del paciente, el propio paciente registró la evaluación diaria del dolor conforme a la escala Visual Analógica (EVA), el horario en que tomó el medicamento de la investigación y la cantidad de medicamento de rescate consumido.

El día de la visita 1 (día 1), el paciente respondió también los cuestionarios sobre calidad de vida de Roland-Morris y el cuestionario de somnolencia diurna de Epworth. También se entregó al paciente un certificado médico para que se pudiera ausentar del trabajo por una semana debido a posibles efectos colaterales de la ciclobenzaprina. El paciente recibió recomendaciones sobre no consumir bebidas alcohólicas y no realizar esfuerzos físicos intensos y terapias sin medicamentos durante el periodo del tratamiento.

En la visita 2 (día 4 ± 1) se acompañó al paciente en relación a la evaluación del dolor, la somnolencia diurna, la calidad de vida, la evaluación física, los signos vitales, la mejoría y el informe de posible eventos adversos durante el uso del medicamento, además de la evaluación del cumplimiento del tratamiento a través del llenado del diario del paciente.

La duración del tratamiento fue de 7 días, momento en que el paciente debía asistir a la visita 3 (día 8 ± 1) para la evaluación del dolor (EVA), llenado de los cuestionarios sobre calidad de vida y somnolencia diurna de Epworth, evaluación de la mejoría, evaluación del tratamiento, evaluación física y de los signos vitales, devolución del medicamento del estudio, el medicamento de rescate y el diario del paciente, además de la realización de exámenes de laboratorio de seguridad y recolección de los informes de eventos adversos.

El contacto telefónico se realizó 22 días (± 3) después de la visita 1 (día 1) para recolectar los informes de eventos adversos y realización de auto-evaluación – por

25

parte del propio paciente – en relación con la reaparición o no del dolor lumbar (evaluación de la mejoría).

3.2 Selección de la población estudiada

3.2.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres entre 18 y 65 años.
- Informe del dolor lumbar en los últimos 5 días, siendo dicho dolor constante y en aumento por los intentos de movimiento asociados a la palpación dolorosa del área lumbar con irradiación máxima hasta la rodilla. Se incluyeron tanto pacientes que habían tenido su primer episodio de dolor, como aquellos con dolor recurrente.
 - *“Dolor lumbar recurrente ha sido definido como la ocurrencia de dolor lumbar agudo en un paciente que tuvo episodios previos de dolor en la misma ubicación con intervalos asintomáticos (sin dolor) de por lo menos 3 meses entre uno y otro. El dolor lumbar recurrente no es una exacerbación del dolor lumbar persistente o del dolor lumbar crónico agudizado”.*
- La evaluación de la escala visual analógica debería ser ≥ 60 mm en la evaluación basal.
- Pacientes que firmaron un TCLE.
- Pacientes con capacidad para seguir los procedimientos del estudio y de comprender y llenar el diario del paciente.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Alergia conocida a cualquier componente de los medicamentos del estudio.
- Mujeres embarazadas, que están amamantando o con potencial de quedar embarazadas que no estuvieran usando un método anticonceptivo adecuado.

- Participación en otro estudio clínico concomitante o en un periodo inferior a 12 meses, excepto cuando el investigador principal considere que pudiera haber un beneficio directo para el paciente con la investigación.
- Exámenes de laboratorio con valores alterados de acuerdo con las normas de este protocolo (a menos que fueran considerados clínicamente como no significativos por el investigador).
- Presencia de tumor, fractura de columna o cualquier alteración involucrada en un procedimiento quirúrgico, detectados a través de radiografías y/o exámenes complementarios.
- Cirugía en la columna menos de 6 meses atrás.
- Constatación de compresión radicular según el historial o a través de un examen físico.
- Presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica $>1,5$ mg/dL).
- Presencia de dolencias hepáticas (cirrosis y hepatitis) o presencia de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) dos veces superior al límite.
- Presencia de hipertensión arterial sistémica no controlada (PAS >200 mmHg y PAD >110 mmHg).
- Ocurrencia de infarto agudo al miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o presencia de angina y/o insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.
- Índice de masa corporal (IMC) menor a 20 o mayor a 30 kg/m².
- Historial de úlcera péptica menos de un año antes o presencia de hemorragias digestivas.
- Pacientes en tratamiento (uso continuo por más de 3 días) con anticoagulantes, corticoides, sulfonamidas, sulfonilureas, litio, probenecida, metotrexato, inhibidores de la monoamina oxidasa, depresores del sistema nervioso central,

anticolinérgicos, AINE y relajantes musculares, o cualquier tratamiento farmacológico para la lumbalgia.

- o Solo los pacientes que estaban en tratamiento y siguiendo adecuadamente una posología de tratamiento se encuadraban en este criterio de exclusión. Los pacientes que estaban utilizando subdosis o que estaban utilizando cualquiera de los medicamentos en un periodo igual o inferior a tres días fueron evaluados por el investigador en cuanto a su inclusión o no en el estudio. El uso de analgésicos, incluyendo el paracetamol, no fue caracterizado como un criterio de exclusión.
- Pacientes bajo cualquier tratamiento sin medicamentos para la lumbalgia.
- Alcohólicos o pacientes que declararon no haberse abstenido de bebidas alcohólicas durante los 7 días del tratamiento del estudio.
- Cualquier paciente considerado inadecuado para el estudio por el investigador principal responsable de cada centro.

4.0 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

La lumbalgia se ha constituido en un importante problema de salud pública. Es una de las principales causas de ausentismo laboral y de incapacidad permanente en la población económicamente activa y es la segunda causa de atención médica por dolencias crónicas. Aproximadamente el 60% a 80% de los individuos sufren lumbalgia alguna vez en la vida; el 85% de los individuos presentan al menos un episodio de lumbalgia durante el curso de sus vidas. La mayoría de los episodios remiten en 10 a 30 días y en el 2% a 7% de los casos se transforman en lumbalgia crónica. El máximo de la prevalencia aumenta con el avance de la edad. A pesar de que tiene una prevalencia igual entre hombres y mujeres, hay una discreta predominancia en el sexo femenino después de los 60 años. La lumbalgia aguda es una condición autolimitante; el 90% de los afectados se recupera de manera espontánea en cuatro a siete semanas; hay recurrencia de sintomatología dolorosa; en algunos casos más de la mitad de los

afectados puede presentar un episodio nuevo durante el primer año y el 40% a 44% presentan condición crónica del dolor en un periodo de seis meses a dos años.³⁷

El tratamiento medicamentoso de las lumbalgias y lumbociatalgias, después de haber excluido causas específicas como neoplasias, fracturas, dolencias infecciosas e inflamatorias, debe centrarse en el control sintomático del dolor para propiciar una recuperación funcional lo más rápidamente posible.³⁸

En la práctica clínica los medicamentos más usados son los antiinflamatorios no hormonales. Dependiendo de la dosis utilizada a intervalos regulares tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios. Todas las clases de antiinflamatorios pueden ser útiles para el tratamiento de la lumbalgia, debiendo ser usados con precaución en pacientes en riesgo como aquellos de la tercera edad. Los efectos adversos de estos medicamentos pueden causar problemas serios para el paciente, y al momento de escogerlos se deben considerar su tolerabilidad y seguridad, así como su interacción con otros medicamentos.³⁸

Los relajantes musculares como el carisoprodol y la ciclobenzaprina son también una opción de tratamiento a corto plazo de la lumbalgia aguda, y han demostrado una eficacia superior al placebo. Su uso en combinación con otros analgésicos y antiinflamatorios trae beneficios adicionales al alivio del dolor. Las complicaciones potenciales incluyen: somnolencia, desvanecimiento y estreñimiento. Su utilización prolongada no es recomendable.³⁸

A continuación podemos encontrar las consideraciones más importantes para este estudio:

- ✓ Las combinaciones (en dosis diferentes) se mostraron iguales a los medicamentos por separado en lo que respecta al problema del dolor medido según la escala EVA. Se debe hacer notar que el objetivo principal de las comparaciones se refiere a la intensidad del dolor en la visita 2 comparado con la visita 1.

✓ En cuanto al valor medio del dolor (según EVA) en la población ITT se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el kit (B x C) y en el kit (B x D), siendo los *valores p* iguales a 0,0238 y 0,0225, respectivamente. De este modo, al comparar el dolor (según EVA) en la visita 3 en relación a la visita 1, resulta que la combinación de aceclofenaco (100 mg) con el clorhidrato de ciclobenzaprina (5,0 mg) es superior a la acción del aceclofenaco en forma aislada. De esta misma forma se ha demostrado que el aceclofenaco (100 mg) con clorhidrato de ciclobenzaprina (5,0 mg) es diferente del clorhidrato de ciclobenzaprina (10 mg) en forma aislada.

✓ En cuanto al valor medio del dolor (según EVA) en la población PP se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el kit (B x C) y en el kit (B x D), siendo los *valores p* iguales a 0,0169 y 0,0140, respectivamente. De este modo, al comparar el dolor (según EVA) en la visita 3 en relación a la visita 1, resulta que la combinación de aceclofenaco (100 mg) con el clorhidrato de ciclobenzaprina (5,0 mg) es superior a la acción del aceclofenaco en forma aislada. De esta misma forma se ha demostrado que el aceclofenaco (100 mg) con clorhidrato de ciclobenzaprina (5,0 mg) es diferente del clorhidrato de ciclobenzaprina (10 mg) en forma aislada.

✓ En cuanto al uso del medicamento de rescate se ha demostrado en relación a la visita 3 (comparado con la visita 2) que, siendo $p=0,0175$, los cuatro grupos demostraron ser porcentualmente diferentes, concentrándose en el grupo del D un porcentaje significativamente mayor (40%) que en el grupo del kit B (12,8%). De este modo, el medicamento de rescate se necesitará de manera predominante en los pacientes del kit D (con 10 mg = 2 x 5,0 mg) con clorhidrato de ciclobenzaprina.

✓ En lo que respecta a los signos vitales en relación a la frecuencia cardíaca de la visita 3 hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos de los kits B y D, respectivamente con aceclofenaco (100 mg) con clorhidrato de ciclobenzaprina (5,0 mg) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 mg).

- ✓ En cuanto a la seguridad no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación al problema de la somnolencia diurna (Epworth).

Resumen:

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la visita 2 comparado con la visita 1 en cuanto al problema del dolor (Objetivo Principal –Eficacia).
- Hubo diferencias estadísticamente significativas en la visita 3 comparado con la visita 1 en cuanto al problema del dolor (Objetivos Secundarios –Eficacia) tanto en población II como en la población PP. En comparación, los kits B x C y B x D mostraron diferencias con énfasis en la combinación de fármacos.
- Los porcentajes de utilización del medicamento de rescate mostraron ser estadísticamente significativos con prevalencia en los kits B x D. Los pacientes del kit D necesitaron medicamentos en el 40% de los casos, en comparación al 12,8% del kit B
- La frecuencia cardíaca (signos vitales) se mostró estadísticamente significativa en la visita 3 en relación con los kits B x D. La frecuencia menor se observó en el kit B y la mayor en el kit D.
- Desde el punto de vista de la seguridad, la somnolencia diurna evaluada por Epworth no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En base al resumen de consideraciones estadísticas del estudio, podemos concluir desde el punto de vista clínico que:

- ✓ La combinación entre el aceclofenaco y la ciclobenzaprina demostró mayor eficacia en el tratamiento de las lumbalgias agudas comparado con la utilización de fármacos por separado y en concentraciones habituales.
- ✓ La combinación entre el aceclofenaco y la ciclobenzaprina no presentó compromiso de la tolerabilidad comparado con los fármacos utilizados por separado.
- ✓ La combinación de fármacos demostró sinergia en el tratamiento de la lumbalgia aguda.

- ✓ La utilización de 2,5 mg o 5 mg de ciclobenzaprina no demostró diferencias en relación a la eficacia.